

Beata Wolska-Kuśnierz, Magdalena Kurenko-Deptuch, Ewa Bernatowska

TRUDNOŚCI W ROZPOZNAWANIU I LECZENIU POWIKŁAŃ INFEKCYJNYCH U CHORYCH Z PIERWOTNYMI NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI

Oddział Immunologii, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut
„Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Oddziału: Ewa Bernatowska

Pierwotne niedobory odporności (PNO) stanowią grupę ponad 200 różnych schorzeń uwarunkowanych genetycznie. Nawracające, ciężkie zakażenia są głównymi objawami tych chorób. Spektrum czynników etiologicznych zakażeń oraz ich przebieg kliniczny są różne, w zależności od rodzaju niedoboru odporności. W pracy prezentujemy krótką charakterystykę zakażeń w PNO, jak również trudności w ich rozpoznawaniu i leczeniu.

Słowa kluczowe: pierwotne niedobory odporności, powikłania infekcyjne, profilaktyka zakażeń, leczenie zakażeń

Keywords: primary immunodeficiencies, infectious complications, prophylaxis of infections, treatment of infections

WSTĘP

Pierwotne niedobory odporności (PNO) są rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami układu odpornościowego. Wśród ponad 200 rodzajów PNO, według klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Pierwotnych Niedoborów Odporności (ESID) wyróżnia się sześć grup PNO: niedobory z przewagą zaburzeń odporności humoralnej, niedobory z przewagą zaburzeń odporności komórkowej, niedobory fagocytarne, układu dopełniacza, zespoły przebiegające z autoimmunizacją oraz inne dobrze zdefiniowane PNO. U większości pacjentów z PNO stwierdza się zwiększoną skłonność do rozwoju zakażeń.

W zależności od rodzaju PNO, zwiększona predyspozycja do powikłań infekcyjnych wywołana jest defektami różnych składowych układu odpornościowego. W przypadku niedoborów odporności humoralnej niesprawną jest synteza immunoglobulin, co warunkuje skłonność przede wszystkim do zakażeń bakteryjnych układu oddechowego. Zaburzenia funkcjonowania układu fagocytarnego, zwiększają ryzyko zakażeń bakteryjnych i grzybi-

czych. Niektóre niedobory odporności mogą przebiegać z predyspozycją tylko do zakażeń niektórymi patogenami, jak np. niedobór receptora dla interferonu gamma z ryzykiem zakażeń prątkami gruźlicy. W przypadku ciężkich złożonych niedoborów odporności przyczyną ogromnej predyspozycji do zakażeń są złożone. Praktycznie całkowity brak swoistej odpowiedzi immunologicznej, skojarzony jest często z neutropenią, a także zaburzonymi mechanizmami odporności nieswoistej, zależnej od uszkodzeń barier śluzówkowych (m.in. w przebiegu uogólnionych zmian skórnych, przewlekłego stanu zapalnego jelit), prowadzenia intensywnego leczenia ze stosowaniem centralnych dożylnych, cewników do układu moczowego itp. Należy również podkreślić, że w przypadku pacjentów przewlekle hospitalizowanych, przebywanie w środowisku szpitalnym, stanowi samo w sobie czynnik zwiększonego ryzyka zakażeń, szczególnie z udziałem drobnoustrojów szpitalnych, często o zwiększonej antybiotykooporności. Nierzadko pacjenci z PNO, z powodu występujących powikłań autoimmunizacyjnych, wymagają leczenia immunosupresyjnego, które może dodatkowo pogłębić istniejący defekt odporności i zwiększać spektrum i ryzyko potencjalnych zakażeń. Spektrum powikłań infekcyjnych w poszczególnych grupach niedoborów odporności przedstawiono w tabeli I.

Tabela 1. Rodzaj zakażeń obserwowany w poszczególnych grupach genetycznie uwarunkowanych pierwotnych niedoborów odporności

Table 1. Spectrum of infections in particular group of primary immunodeficiencies

Typ zaburzeń odporności	Typowe patogeny
Zaburzenia odporności humoralnej	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>enterowirusy</i>
Zaburzenia odporności komórkowej i złożone zaburzenia odporności	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , typowe i atypowe prątki gruźlicze, <i>HSV</i> , <i>CMV</i> , <i>EBV</i> , <i>RSV</i> , <i>adenowirusy</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>Cryptosporidium</i>
Zaburzenia fagocytozy	<i>Staphylococcus aureus</i> , jelitowe pałeczki G- ujemne, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Nocardia sp.</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Aspergillus sp.</i>
Zaburzenia układu dopełniacza	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>

OBRAZ KLINICZNY I ETIOLOGIA ZAKAŻEŃ W PNO

U pacjentów z PNO zakażenia mają charakter nawracający, z tendencją do przewlekania się, często także o zdecydowanie bardziej burzliwym przebiegu, niż u ludzi z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym. Częściej mają także tendencję do uogólniania się i zajmowania wielu narządów. Charakterystyczne jest również to, że są one powodowane nie tylko przez patogenne drobnoustroje, ale także przez drobnoustroje oportunistyczne.

Poszczególne niedobory odporności różnią się między sobą objawami klinicznymi zakażeń i powodującymi je drobnoustrojami. Najczęstszą lokalizacją narządową zakażeń

u pacjentów z PNO jest układ oddechowy. Często zakażenia obejmują także układ pokarmowy i skórę. Dość często występują zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu i posocznice. Rzadziej rozpoznawane są zapalenia kości.

Najczęstszymi niedoborami odporności są zaburzenia odporności humoralnej. Stanowią one około 70% wszystkich defektów odporności. Zakażenia u pacjentów z agammaglobulinemią rozpoczynają się typowo między 6 a 12 miesiącem życia i dotyczą głównie układu oddechowego (zapalenia płuc, oskrzeli, ucha środkowego). Zapalenia płuc mimo leczenia przyczynowego, przy braku lub niedostatecznej substytucji dożylnymi preparatami immunoglobulin, często bywają powikłane rozstrzeniami oskrzeli. Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia w zaburzeniach odporności humoralnej są bakterie, rzadziej wirusy. Najczęstszą przyczyną nawracających zapaleń płuc są bakterie otoczkowe *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* (1). Objawy kliniczne u chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności, ujawniają się często w późniejszym wieku, a czasami dopiero w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Najłagodniejszy przebieg, często zupełnie bezobjawowy, prezentują osoby z izolowanym niedoborem IgA.

Zakażenia układu pokarmowego, drugie pod względem częstości występowania u pacjentów z niedoborem przeciwciał, najczęściej wywołują *Campylobacter*, *Yersinia*, *Giardia intestinalis*. Zakażenia grzybicze i wirusowe są rzadkie. Wyjątek stanowią zakażenia enterowirusami – wirusami ECHO lub polio-, zarówno szczepem dzikim, jak też szczepionkowym. U pacjentów z agammaglobulinemią obserwowano przypadki porażeń wiotkich po doustnym szczepieniu przeciwko polio zawierającym żywe drobnoustroje. Aktualny kalendarz szczepień, w którym 3 pierwsze dawki wykonywane są z zastosowaniem szczepionki zabitej, zdecydowanie zmniejszają ryzyko tego powikłania.

Zaburzenia odporności komórkowej i złożone niedobory odporności mają najszersze spektrum czynników etiologicznych zakażeń, które mogą być wywołane zarówno przez powszechnie występujące patogeny, jak również często przez drobnoustroje oportunistyczne. Wśród patogenów oportunistycznych, najczęściej rozpoznawane są zakażenia wirusem CMV, zakażenia grzybicze i pneumocystozowe (2,3). Niemal unikalnym dla pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności powikłaniem, obserwowanym u około 30% pacjentów, jest zakażenie prątkiem BCG o charakterze miejscowym lub uogólnionym (4). Wśród 30 pacjentów leczonych w Oddziale Immunologii IP-CZD z powodu ciężkich złożonych niedoborów odporności, obserwowano głównie odczyny miejscowe po BCG, z poprawą po leczeniu przeciwprątkowym. Należy zwrócić uwagę na pacjentów leczonych do połowy lat 90-tych, u których nie było możliwości wykonania transplantacji szpiku. W tej grupie przyczyną zgonów w 1/3 przypadków było uogólnione zakażenie prątkiem BCG, co opisano w osobnej publikacji (5).

W zespole hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X, wywołanym mutacjami genu dla ligandu CD40, obserwuje się nawracające i przewlekłe zakażenia układu oddechowego, zwiększone jest również ryzyko pneumocystozowego zapalenia płuc. Swoistym patogenem dla tego PNO jest *Cryptosporidium*, które wywołuje często przewlekłe, niepoddające się leczeniu zakażenie. Również objawy kliniczne różnią się od obserwowanych u osób immunokompetentnych, u których zakażenie przebiega bezobjawowo lub w postaci ostrej, samoograniczającej się biegunki. W zespole hiper-IgM występują wywołane *Cryptosporidium* biegunki przewlekłe, a częściej przewlekłe zakażenia dróg żółciowych, mogące doprowadzić do rozwoju marskości wątroby lub inicjować proces rozrostowy (6).

Spośród zaburzeń fagocytozy najczęściej stwierdzanym defektem odporności jest przewlekła choroba ziarniniakowa. Charakteryzuje się ona nawracającymi zakażeniami różnych narządów, częściej jednak dotyczącymi miejsc mających bezpośrednią styczność ze środowiskiem zewnętrznym, i tym samym bardziej narażonych na działanie patogenów. Najczęściej stwierdza się zapalenia płuc, ropnie narządów wewnętrznych i skóry, ropne zapalenia węzłów chłonnych, zapalenia kości, bakteriemie i fungemie, zapalenia tkanki podskórnej. Dominującymi patogenami są wśród bakterii *Staphylococcus aureus*, jelitowe pałeczki G-ujemne, *Serratia marcescens* oraz *Burkholderia cepacia*, a wśród grzybów *Aspergillus sp.* Rzadziej izolowane są *Nocardia sp.* oraz *Mycobacterium bovis*. Bakterie katalazo-ujemne nie stanowią istotnego problemu klinicznego, ponieważ ich wewnątrzkomórkowe zabijanie przebiega prawidłowo (7). Podobnie, infekcje wirusowe, ze względu na prawidłowe funkcjonowanie odporności komórkowej, mają przebieg typowy.

Przebieg zakażeń u pacjentów z PNO może być nietypowy. Jak już wspomniano, może być niezwykle gwałtowny, szczególnie wśród pacjentów z neutropenią. Przykładem jest pacjent z ciężką przewlekłą neutropenią, u którego wystąpiło zakażenie *Clostridium perfringens* zakończone zgonem w ciągu 1 doby od początku wystąpienia objawów. Z drugiej strony, zakażenia mają często charakter przewlekły i nawracający, ale o charakterze miejscowym. U pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności pierwszym objawem PNO często jest przewlekłe zakażenie, ograniczone do górnych dróg oddechowych (przewlekły katar) lub nawracające pleśniawki jamy ustnej. Duże trudności diagnostyczne sprawiają stany gorączkowe bez towarzyszących innych objawów i bez lokalizacji zakażenia. Konieczne jest wówczas poszukiwanie ognisk zakażenia w badaniach obrazowych i szeroko prowadzona diagnostyka celem ustalenia etiologii. Pomimo badań diagnostycznych, często nie udaje się ustalić ani lokalizacji, ani etiologii zakażenia, co utrudnia podejmowanie decyzji terapeutycznych. Należy podkreślić możliwość występowania rzadkich lokalizacji zakażeń, jak ropnie wątroby, zapalenie dróg żółciowych, zapalenia kości, ropnie OUN. Szczególnie trudne jest rozpoznanie procesów zapalnych toczących się w OUN, które mogą przez wiele tygodni nie dawać żadnych objawów neurologicznych, a jedynie ogólne w postaci gorączki i podwyższonych wykładników stanu zapalnego. Dopiero przy bardzo zaawansowanym, zwykle nieodwracalnym, uszkodzeniu OUN, dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta z objawami np. porażenia czterokończynowego, drgawek, czy objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Często występujące w PNO, powikłania autoimmunizacyjne mogą dawać obraz kliniczny sugerujący zakażenie, co powoduje dodatkowe trudności diagnostyczno - lecznicze. Nierzadko również u podłoża objawów leżą oba procesy tzn. proces autoimmunizacyjny, który dodatkowo jest powikłany zakażeniem, co bardzo utrudnia prowadzenie leczenia.

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ W PNO

Niedobory odporności, w zależności od typu zaburzeń immunologicznych, stwarzają trudności diagnostyczne w dochodzeniu do przyczyny zakażenia. Typowy sposób potwierdzenia zakażenia przez uzyskanie wzrostu patogenu w posiewach bakteriologicznych lub mykologicznych bywa zawodny. Może to być wynikiem nienależytego doboru materiału do badania, wykonywania posiewów podczas empirycznie włączonej do leczenia antybiotyko-

terapii lub stosowania w profilaktyce antybiotykoterapii, powodującej zahamowanie wzrostu bakterii w posiewach. Na przykład w przewlekłej chorobie ziarniniakowej stwierdzono, że w około 60% posiewów nie uzyskano wzrostu żadnego patogenu (8). Coraz częściej postuluje się konieczność rozszerzania inwazyjnej diagnostyki w celu potwierdzenia zakażenia u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, powszechniejsze wykonywanie biopsji narządowych i BAL (9). Ta ostatnia technika pozwala na potwierdzenie zakażenia u 50-70% pacjentów z defektem odporności (10). Pobieranie materiału do badań ze zmian narządowych często jest konieczne w celu ustalenia charakteru zmian, m.in. umożliwia rozpoznanie zmian ziarniniakowych, nowotworowych, grzybiczych. Celowe jest również zabezpieczenie dodatkowych próbek materiału przez zamrażanie, aby móc ewentualnie poszerzyć zakres zleconych badań w toku dalszej diagnostyki, np. o wykonanie badań molekularnych z użyciem metody PCR. Rezygnacja z inwazyjnych metod pobierania materiału do badań często uniemożliwia ostateczne rozpoznanie i celowane leczenie przyczynowe procesu zapalnego. Tak więc uzasadnione jest podejmowanie ryzyka związanego z przeprowadzeniem np. biopsji otwartej płuca, czy biopsji mózgu, gdyż może to przesądzić o właściwym rozpoznaniu i leczeniu.

Badania serologiczne mają ograniczoną wartość w przypadku niedoborów immunologicznych, gdyż często bywają fałszywie ujemne. Wykonywane są one w przypadku podejrzenia zakażeń głównie o etiologii wirusowej i w niektórych zakażeniach bakteryjnych. U pacjentów z zaburzeniem odporności humoralnej oraz ciężkimi złożonymi niedoborami odporności, brak jest syntezy swoistych przeciwciał. Uzyskane wyniki oceny swoistych IgG i IgM np. przeciwko wirusowi cytomegalii, mogą być fałszywie ujemne, wobec czego nie można ich jednoznacznie zinterpretować. Wynikające z tego błędy interpretacyjne zdarzają się głównie u pacjentów, którzy nie mają jeszcze rozpoznanego niedoboru odporności. Może to niestety prowadzić do opóźnienia lub błędnego ustalenia etiologii zakażenia. U pacjentów z potwierdzonym brakiem syntezy przeciwciał badania serologiczne zwykle nie są w ogóle wykonywane. U pacjentów z częściowo zachowaną syntezą przeciwciał ocena serologiczna może być wykonana, z uwzględnieniem ostrożnej interpretacji wyników. Jeżeli pacjent otrzymuje dożylną lub podskórną substytucję preparatami immunoglobulin, możemy uzyskać wyniki fałszywie dodatnie, w zakresie przeciwciał klasy IgG zawartych w preparatach immunoglobulin.

Ograniczenia w wykonywaniu badań serologicznych są powodem sięgania do innych metod, które pozwalają na bezpośrednie wykrywanie drobnoustrojów. Najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną stanowi potwierdzenie zakażenia przez wykrycie materiału genetycznego patogenu metodą PCR. Ograniczeniem tej metody jest brak szerokiego dostępu do tego rodzaju badań, przeprowadzanych głównie w placówkach wysokospecjalistycznych, brak wystandaryzowanych zestawów do potwierdzania niektórych zakażeń np. *Mycoplasma* oraz koszt badania. W przypadku diagnostyki zakażeń grzybiczych, poza metodą PCR, niezwykle przydatnym badaniem jest wykrywanie antygeny galaktomannanowego w surowicy testem immunoenzymatycznym (Platelia), swoistym dla zakażeń wywołanych przez *Aspergillus* (11, 12).

Bardzo czułe metody wykrywania materiału genetycznego wirusów lub grzybów mają również swoje ograniczenia w interpretacji. W przeciwieństwie do metod serologicznych, można otrzymać wyniki fałszywie dodatnie, a czasem interpretacja wyniku w korelacji z obrazem klinicznym jest trudna i niejednoznaczna (13, 14). Niezwykle cenne jest rozsze-

zenie tej metody o ocenę ilościową, która ułatwia interpretację wyniku, umożliwia ocenę dynamiki zakażenia, a także monitorowanie leczenia. Najczęściej wykonywane badania z użyciem metody PCR dotyczą zakażeń wirusami CMV i EBV. Zazwyczaj w pierwszej kolejności wykonywane jest badanie jakościowe, wykrywające obecność DNA wirusów w leukocytach krwi obwodowej, osoczu lub moczu, rzadziej w innych materiałach m.in. płynie mózgowo-rdzeniowym, szpiku kostnym, biopsjach wątroby lub jelit. Dodatni wynik badania jakościowego metodą PCR, w kierunku wirusów nie jest jednoznaczny z rozpoznaniem czynnego zakażenia, świadczy bowiem jedynie o obecności materiału genetycznego wirusów, niekoniecznie o jego replikacji. Jak wiadomo wirusy typu CMV, czy EBV, po okresie pierwotnego zakażenia pozostają w komórkach gospodarza jako zakażenie latentne, mogące uaktywnić się w okresie obniżonej sprawności układu odpornościowego. Dlatego u pacjentów z dodatnim wynikiem PCR, zwłaszcza przy braku objawów klinicznych, wykonywane są badania ilościowe, zwykle kilkakrotnie, z oceną ilości kopii wirusów i dynamiki ich wzrostu. Dopiero wówczas możemy z większym prawdopodobieństwem określić stopień replikacji wirusów, a tym samym potwierdzić czynne zakażenie. Koszty powyższych badań są znaczne, biorąc pod uwagę, że niektórzy pacjenci wymagają, nie 1-2 badań, ale stałego monitorowania. Na przykład u pacjentów z ciężkimi złożonymi niedoborami, przygotowywanych do procedury przeszczepienia szpiku, badania bakteriologiczne wykonywane są 1 raz w tygodniu, ocena metodą PCR w kierunku zakażeń wirusowych (CMV, EBV i in.) co najmniej co 2-4 tygodnie, a w kierunku zakażeń grzybiczych co 1-2 tygodnie, czasem z zastosowaniem jednocześnie metody PCR oraz ELISA – dla zwiększenia czułości i swoistości uzyskanych wyników.

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE POWIKŁAŃ INFEKCYJNYCH W PNO

W zależności od rodzaju PNO stosowane są różne metody zapobiegania zakażeniom. Przy zachowanej syntezie przeciwciał, zalecane są dodatkowe szczepienia ochronne, m.in. przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu b, *Neisseria meningitidis*. W zależności od etiologii zakażeń, na które narażony jest pacjent, możemy stosować profilaktykę antybiotykową. Dotyczy to głównie pacjentów ze złożonymi niedoborami odporności lub zaburzeniami produkcji przeciwciał, a najczęściej stosowana jest amoksycylina, podawana w połowie dawki należytnej całorocznie lub tylko w okresach zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji - miesiącach jesienno – zimowych. Przy zwiększonym ryzyku pneumocystozowego zapalenia płuc konieczna jest stała profilaktyka z zastosowaniem trimetoprimu/sulfametoksazolu lub pentamidyny. Trimetoprim/sulfametoksazol jest również stosowany jako profilaktyka zakażeń gronkowcowych w przewlekłej chorobie ziarniniakowej, w skojarzeniu z profilaktyką przeciwgrzybiczą (itronazol). Przy zaburzonej produkcji przeciwciał stosowane jest leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin w postaci wlewów dożylnych lub podskórnych (15). Najszerszy zakres zapobiegania zakażeniom prowadzony jest u pacjentów z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności, który obejmuje, zarówno substytucję immunoglobulin, jak również profilaktykę przeciwwirusową, przeciw-pneumocystozową i przeciwgrzybiczą. U tych pacjentów niezwykle istotne w zapobieganiu zakażeniom jest umieszczenie chorego w warunkach ścisłej izolacji i reżimu sanitarnego, najlepiej w specjalnej sali chorych z osobną wentylacją i dodatnim ciśnieniem powietrza

tw. germ free room. Pomimo coraz lepszych schematów zapobiegania, pacjenci z PNO często wymagają leczenia powikłań infekcyjnych. W przypadku chorych z najcięższymi postaciami PNO, konieczne jest przeprowadzenie przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, ponieważ tylko rekonstrukcja układu odporności po transplantacji, daje szansę na pełne wyzdrowienie i ochronę przed ciężkimi zakażeniami (16, 17).

Przedstawione powyżej trudności diagnostyczne w ustaleniu czynnika etiologicznego, czy lokalizacji zakażenia, przekładają się oczywiście na duże problemy i dylematy w czasie prowadzenia leczenia. Pacjenci z PNO wymagają szybkiego włączenia agresywnego leczenia, z zastosowaniem wysokich dawek antybiotyków, często politerapii. Potwierdzenie etiologii zakażenia umożliwi kontynuację leczenia celowanego, z uwzględnieniem lekowrażliwości drobnoustroju. Często jednak leczenie pozostaje empiryczne i wówczas, szczególnie przy braku zadowalających efektów terapii, wybór antybiotyków jest bardzo trudny. Zwykle leczenie jest prowadzone znacznie dłużej, niż u pacjentów immunokompetentnych. Przykładem jest wielomiesięczna terapia przeciwgrzybicza, której wymagają pacjenci z zakażeniem *Aspergillus sp.* Stosowana często politerapia oraz długi czas trwania terapii wpływają na zwiększone ryzyko wystąpienia działań ubocznych leczenia. Najczęściej obserwowane są zaburzenia czynności wątroby, zmiany skórne, rzadziej upośledzenie funkcji nerek. Zwykle są to zaburzenia, które ustępują po przerwaniu leczenia, ale obserwowane są również zmiany nieodwracalne, prowadzące np. do schyłkowej niewydolności nerek.

W przypadku zakażeń wirusowych możliwości skutecznego leczenia są dość ograniczone. Dobre wyniki leczenia reaktywacji zakażenia wirusem CMV uzyskuje się po zastosowaniu gancyklowiru lub foscarnetu. Niestety w przypadku zakażenia wirusem EBV brak jest jednoznacznie udokumentowanej skuteczności dostępnych leków przeciwwirusowych i możliwości skutecznego leczenia są ograniczone. Obiecujące wyniki uzyskiwane są po zastosowaniu preparatów przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, które niszczą limfocyty B, jednocześnie istotnie zmniejszają aktywność zakażenia, a efekt leczenia utrzymuje się wiele miesięcy (18).

W przypadku najcięższych PNO, często nawet pomimo prowadzenia celowanego leczenia można nie uzyskać zadowalających efektów i pełnego wyleczenia zakażenia. Przykładem są zakażenia grzybicze w ciężkich złożonych niedoborach odporności i przewlekłej chorobie ziarniniakowej lub zakażenie *Cryptosporidium* w zespole hiper-IgM.

Przeprowadzenie wówczas przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, jako leczenia przyczynowego korygującego defekt odporności, daje szansę na pełne wyleczenie i eliminację zakażenia (19).

Podsumowując należy podkreślić, że zarówno diagnostyka, jak i leczenie powikłań infekcyjnych w PNO stanowi ogromne wyzwanie dla lekarzy i mikrobiologów. Aby uzyskać optymalne efekty leczenia, opieka nad pacjentami powinna być prowadzona w ośrodkach specjalistycznych, mających duże doświadczenie w leczeniu chorych z PNO. Konieczna jest bowiem znajomość specyfiki poszczególnych rodzajów PNO, przebiegu klinicznego zakażeń w tej grupie pacjentów oraz dostępność specjalistycznej bazy diagnostycznej, umożliwiające przeprowadzanie w szerokim zakresie badań mikrobiologicznych.

*B Wolska-Kuśnierz, M Kurenko-Deptuch, E Bernatowska*DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN
PRIMARY IMMUNODEFICIENT PATIENTS

SUMMARY

Primary immunodeficiencies (PIDs) are group of more than 200 different genetic disorders. Recurrent, severe infections are major clinical manifestation of these disorders. Etiology and course of infections in PIDs are different, depending on type of immunodeficiency. We present short characteristics of infections in PIDs, as well as difficulties in diagnostics and treatment of infectious complications.

PIŚMIENNICTWO

1. Chang SH, Yang YH, Chiang BL Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies...*J Microbiol Immunol Infect.* 2006 Dec;39(6):503-15.
2. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123: 564–572.
3. Kołtan S, Wolska-Kuśnierz B, Bernatowska E. Ciężki złożony niedobór odporności - odmienności obrazu klinicznego u dwojga niemowląt. *Ped Pol* 2006; 81: 151-154.
4. Wolska - Kuśnierz B. Uogólnione zakażenie prątkiem BCG u pacjenta z ciężkim złożonym niedoborem odporności po transplantacji szpiku kostnego. *Standardy Medyczne* 2003; 5:1062 – 1068.
5. Bernatowska E, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, i in. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin Infection and Immunodeficiency. *Emerg Infect Dis* 2007; 5: 799-801.
6. Wolska-Kusnierz B, Bajer A, Caccio S, i in. Cryptosporidium Infection in Patients With Primary Immunodeficiencies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 458-464.
7. Kurenko-Deptuch M, Wolska-Kuśnierz B, Heropolitańska-Pliszka E, i in. Diagnostyka i leczenie zakażeń wywołanych przez *Aspergillus sp.* u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 43-47.
8. Sthiem R. *Immunologic Disorders in Infants and Childrens.* Philadelphia W. B Saunders Company 1996: 296-553.
9. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, i in. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989; 114: 555-560.
10. Slatter MA, Rogerson EJ, Taylor CE, i in. Value of bronchoalveolar lavage before haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency or autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 529-33.
11. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003; 349: 2366-7.
12. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, i in. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in aspergillus antigen detection. *Lancet* 2004; 363: 325-7.
13. Valentine-Thon E. Quality control in nucleic acid testing - where do we stand? *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 3: S13-21.
14. Niesters HG. Clinical virology in real time. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 3: S3-12.
15. Durandy A, Wahn V, Petteway S, i in. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases - maximizing success *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 217-29.

16. EBMT guidelines for haemopoietic stem cell transplantation for primary Immunodeficiencies. 2004, strona internetowa: www.esid.org
17. Sato T, Kobayashi R, Toita N, i in. Stem cell transplantation in primary immunodeficiency disease patients. *Pediatr Int* 2007; 49: 795-800.
18. Ganne V, Siddiqi N, Kamalath B i in. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 2003; 17: 417-22.
19. Dimicoli S, Bensoussan D, i in. Complete recovery from *Cryptosporidium parvum* infection with gastroenteritis and sclerosing cholangitis after successful bone marrow transplantation in two brothers with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 733-7.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Beata Wolska-Kuśnierz

Oddział Immunologii, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

e-mail: oddzial.immunologia@czd.pl